

# Intestinal fat and eating behavior: role of the ileal brake

Citation for published version (APA):

Maljaars, J. (2010). *Intestinal fat and eating behavior: role of the ileal brake*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20101022jm>

## Document status and date:

Published: 01/01/2010

## DOI:

[10.26481/dis.20101022jm](https://doi.org/10.26481/dis.20101022jm)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 10

## Summary and general discussion



## Background

The number of persons with overweight and obesity rapidly increases worldwide. This has led to an increase in research in developing food-based strategies that aim to result in better weight management and weight loss. The most used strategy for weight loss is following a caloric restriction diet. However, due to persistent hunger feelings, compliance to these diets is small. This limits the successfulness of these diets.

The gastrointestinal (GI) tract generates many so-called satiety signals that play a role in the regulation of eating behaviour. The gut is therefore an appealing target for food products to induce an satiety and reduce food intake. Gut peptides, such as CCK and GLP-1, have consistently been demonstrated to reduce food intake and hunger after intravenous administration<sup>1-3</sup>. Food intake increases when an antagonist to these peptides is administered, pointing towards a physiologic role for these peptides in the regulation of eating behaviour<sup>4-6</sup>. Furthermore, long-term use of a GLP-1 agonist has been shown to reduce body weight in obese individuals<sup>7</sup>. Together, these results illustrate the potential of targeting the gastrointestinal tract in weight management and weight loss strategies.

In order for the different macronutrients (fat, protein, carbohydrates) to influence hunger, food intake and gastrointestinal motor and secretory function, the presence of these nutrients in the small intestine has to be detected, or sensed. Concerning fat, hydrolysis of triacylglycerols (TAG) to fatty acids (FA) is an essential step in this process<sup>8</sup>. Intraluminal fatty acids are sensed by receptors, such as the g-protein coupled receptor-120 (GPR-120), that are present in the intestinal mucosa. Activation of these receptors leads to an intracellular signalling cascade which results in the secretion of a gut peptide or activation of a vagal afferent.

In the small intestine, differences exist in the potency of the different segments in their effects on satiety and food intake. Different studies have suggested that exposure of the ileum, by activating the ileal brake, is the most potent in its effects on satiety and food intake.

In this thesis, we have therefore examined the role that fat-induced ileal brake activation can play in the development of food-based weight management and weight loss strategies. We have used a model in which healthy volunteers were intubated with a 290 cm long multi lumen naso-ileal catheter. The use of this catheter allowed us to specifically infuse nutrients in the different segments of the small intestine.

## Gastrointestinal satiety signalling

In Chapters 2 and 3, we reviewed the gastrointestinal mechanisms and peptides that contribute to satiety and food intake. In Chapter 2, we describe that satiety and food intake are influenced by signals from the stomach and signals from the small intestine. Gastric satiety signalling is stimulated by distension of the gastric wall (mechanical stimulus)<sup>9,10</sup>. Previous studies have demonstrated that delaying gastric emptying, by prolonging the distension of the stomach, increases satiety and reduces food intake. Intestinal signals result from nutrient sensing in the gut (chemical stimulus)<sup>9</sup>. The sensing of nutrients leads to activation of neural and humoral pathways. These signals, combined with signals from the stomach, lead to perception of satiety in the brain. We also focussed on the effects of ileal brake activation on hunger and food intake.

In Chapter 3, we have discussed the ileal brake in more detail. The term 'ileal brake' was first defined as a "distal to proximal feedback mechanism to control transit of a meal through the gastrointestinal tract in order to optimise nutrient digestion and absorption"<sup>11</sup>. Recent studies have pointed to an important role of the ileal brake in the physiological regulation of gastrointestinal function. After a regular size meal, nutrients reach the ileum<sup>12,13</sup> and entry of nutrients into the ileum was associated with a transition from a fed to a fasted pattern of gastrointestinal motor and secretory function<sup>12,14</sup>.

It is not yet certain which mediators regulate the actions of the ileal brake. At first, attention focused on enteroglucagon and neurotensin<sup>15,16</sup>. Recently, the attention has bend towards Peptide YY (PYY)<sup>17</sup> and Glucagon-like peptide -1 (GLP-1)<sup>18</sup>. However, a direct neural or neurocrine mechanism may also be involved<sup>19</sup>. Most data on the effects of ileal brake on satiety and food intake have been derived from studying animal models. These data show that infusion of nutrients into the ileum does result in a reduction of food intake<sup>20-22</sup> and, that this reduction is larger when the nutrients were infused into the ileum compared to infusion in the duodenum<sup>23</sup>. Surgical models, in which a part of the ileum was transposed to the duodenum, demonstrate that increasing ileal exposure to nutrients does indeed reduce food intake and results in weight loss<sup>24-26</sup>, and that the effect of ileal brake activation is maintained over time. Additionally, these studies have demonstrated an improvement in glucose homeostasis after ileal transposition, probably due to GLP-1 secretion<sup>25,27</sup>. Together, these data provide strong evidence that ileal brake activation is an attractive and excellent long term target for weight management and weight loss strategies.

## Ileal brake and satiety

Few human data have been published with respect to the effects of ileal brake activation on satiety and food intake. In 1985, Welch et al. were the first to demonstrate an inhibitory effect on food intake after delivery of fat to the ileum<sup>28</sup>. In their study, they infused 40 g of fat into the ileum, which can be considered to be a large dose. Remarkably however, this large dose of fat did not lead to a direct effect on satiety.

Our first aim was therefore to perform a proof-of-principle study to see whether ileal brake activation by a very small fat load would also lead to effects on satiety. Furthermore, we wished to test whether these effects on satiety were dose-dependent. Therefore, in the study described in Chapter 4, we compared oral ingestion of 3 g of fat to ileal infusion of 3 g and of 10 g of fat and measured satiety levels. The infusions were scheduled in the physiological postprandial period of maximum ileal exposure to nutrients<sup>29</sup>. In this study, we found that 3 g of fat did indeed significantly influence satiety. However, no significant difference was found between 3 g and 10 g. We were therefore not able to demonstrate a dose-dependent effect of ileal fat on satiety. With regard to gastric emptying<sup>17</sup> and pancreatico-biliary secretion<sup>30</sup> however, such a dose-dependent effect has previously been demonstrated.

The knowledge that a small dose of fat in the ileum indeed did reduce hunger prompted us to investigate whether the physico-chemical properties of the fat emulsion influences these effects. When fat is infused into the stomach, reducing emulsion droplet size increases fat hydrolysis which results in a delay in gastric emptying<sup>31</sup>. As fat hydrolysis is a crucial step in the effects of fat on satiety, food intake and gastrointestinal motor and secretory function, this suggests that reducing fat droplet size may also affect satiety and food intake. We infused 6 g of fat either in the duodenum or in the ileum using two different emulsions (Chapter 5). One consisted of small droplets (mean diameter 0.88 micrometer), the other of large droplets (average mean diameter 15.5 micrometer). We found that, when administered in the duodenum, fat droplet size did affect satiety levels, with a stronger reduction in hunger and a further increase in fullness after the smaller droplets. When administered in the ileum, fatty acid sensing was increased after the smaller droplets, as measured by gut peptide secretion. However, this did not lead to an increase in satiety. Droplet size reduced food intake in both the duodenum and in the ileum by 7%. This difference did not reach statistical significance ( $p=0.06$ ).

When fat is infused into the duodenum, triacylglycerol fatty acid saturation influences food intake<sup>32</sup>. Whether the degree of FA saturation also influences ileal brake

mediated satiety was unknown. We found (as described in Chapter 6) that compared to control, TAG with predominantly unsaturated FAs increased satiety, whereas TAG with predominantly saturated FAs did not. No significant effects were observed on food intake.

As discussed in Chapter 2 and 3, differences may exist between the proximal and distal small intestine with regard to the potency of the effects of nutrients on satiety and food intake. These data, however, are mainly derived from animal studies. Therefore, we have compared the effects of duodenal and ileal fat infusions on satiety and food intake (Chapter 7). Furthermore, we have tested whether the timing of the infusion, either in the early or in the late postprandial phase, affected these results. We found that, compared to the duodenal fat infusions, the effects of ileal fat on satiety were significantly larger. Furthermore, the effects on satiety were significantly larger after ileal fat infusion in the early vs. the late postprandial phase. No effects were observed on food intake.

From animal studies, we have learned that the effects on a nutrient infusion on food intake<sup>23,33</sup>, but also on gastrointestinal transit<sup>34,35</sup>, can be potentiated by increasing the small intestinal surface area exposed to nutrients. In the study described in Chapter 8 we studied whether increasing the small intestinal surface area exposed to fat would increase the effects on satiety compared to oral ingestion to fat, and how this would relate to ileal fat infusion. In this study, two experiments resulted in an increase in exposed small intestinal surface. In one experiment, all three small intestinal segments (duodenum, jejunum, and ileum) were exposed to fat simultaneously. In the other experiment, the segments were exposed sequentially to fat. As we learned from the study described in Chapter 7 that the effects on an ileal fat infusion on satiety are larger in the early postprandial period, we scheduled all infusions in this study at an earlier time point in the test day. Compared to control, both increasing the exposed surface area to fat in all segments simultaneously, and infusion of fat directly into the ileum significantly reduced hunger, whereas the sequential infusions did not. However, only the ileal fat infusion did significantly reduce food intake.

## Gastrointestinal transit

The ileal brake was initially described as the inhibitory effect of ileal fat infusion on small intestinal (jejunal) transit and motility<sup>15,36</sup>. In the studies described in this thesis, we have measured gastric emptying by stable isotopes, with emptying half time ( $t_{1/2}$ )

as relevant parameter, and small bowel transit time, using the duodenal-coecal transit time. A summary of these results is presented in Table 10.1.

In Chapter 5, we examined the effect of fat emulsion droplet size and found that, in the duodenum, a smaller fat emulsion droplet size was able to inhibit gastric emptying compared to the larger droplets. Studies in animals have demonstrated that the effects of exposure of the distal small intestine on gastrointestinal transit are larger than the signals from the proximal small intestine<sup>37</sup>. In Chapter 7, we compared gastric emptying and small bowel transit time after equicaloric duodenal and ileal fat infusion. In this study, we observed that inhibition of gastrointestinal transit was more potently inhibited by the ileal vs. the duodenal fat infusion, confirming the results by Lin et al.<sup>37</sup>.

Table 10.1 Gastrointestinal transit.

Treatment	Gastric emptying	Small bowel transit
Droplet size	Fine vs. coarse ↓	No effect
duodenum	n.a.	No effect
ileum		
Location of infusion	Ileum ↓ vs. duodenum	Ileum ↓ vs. duodenum
Timing of infusion	n.a.	No effect
Fat distribution (surface area)	n.a.	n.a.

n.a.: not applicable; this parameter was not assessed. ↓ denotes extra inhibition of gastric emptying and small bowel transit

## Gut peptide secretion

In this thesis, we evaluated gut peptide secretion upon infusion of different types of fat, at different sites in the small intestine. We have summarized our results in Table 10.2. In this section, we will briefly discuss our findings.

CCK is considered to be a proximal gut peptide. However, in our studies, we found an increase in CCK secretion after ileal fat infusion. As we have demonstrated in Chapter 4, this increase was dose-dependent, and correlated significantly with increases observed in satiety after ileal fat infusion. This may suggest that CCK plays a role in ileal brake mediated satiety. Although the presence of CCK-secreting cells has been demonstrated in the (terminal) ileum<sup>38,39</sup>, secretion of CCK after ileal fat infusion had previously only been demonstrated in animals<sup>40</sup>, and when intrinsic intestinal nerves were severed, CCK-secretion was abolished<sup>41</sup>. This latter finding suggests that, at least in animals, a neural link connecting the distal and proximal small intestine may be involved in secretion of CCK



Table 10.2 Gut peptide secretion.

Treatment		CCK	PYY	GLP-1
Dose-dependency		yes	no	
Droplet size	duodenum	No effect	No effect	n.a.
	ileum	Fine vs. coarse ↑↑	Fine ↑↑	n.a.
Location of infusion		Duo ↑↑, ileum ↑	Duo ↑, ileum ↑↑	n.a.
Timing of infusion		n.a.	No effect	n.a.
Fat distribution (surface area)		No effect vs. (oral) control	No effect vs. (oral) control	No effect vs. (oral) control

n.a.: not applicable; this parameter was not assessed. ↑ denotes increase in secretion of gut peptide

PYY is considered a candidate mediator peptide for the ileal brake. PYY is a gut peptide, secreted by the enteroendocrine L-cells. The density of these cells increases along the length of the small intestine, with the highest density in the distal small intestine and colon. However, secretion of PYY has repeatedly been demonstrated after duodenal or oral fat administration. In the studies presented in this thesis, we observed an increase in PYY secretion in response to ileal fat infusion. This increase was slightly larger after ileal compared to duodenal fat infusion, and can, after ileal infusion, be increased by reducing emulsion droplet size. We did not find an association between plasma PYY concentrations and satiety, food intake or other ileal brake-related parameters.

Finally, across all studies, the relation between peptide secretion on the one hand and satiety on the other hand has not been consistent. In Chapter 4, we observed a significant correlation between CCK and satiety, but in Chapter 5, a substantial increase in both plasma CCK and PYY was observed without concomitant changes in satiety scores. In Chapter 8, an increase in satiety was observed without changes in plasma concentrations of GLP-1, CCK and PYY.

Within the gut, multiple satiety signalling mechanisms exist. Of these mechanisms, gut peptide secretion into the systemic circulation is the only one that can be directly measured in humans. Data from previous studies indicates that gut peptides also act local as paracrine or neurocrine agents, and not only as hormone<sup>42,43</sup>. Plasma concentrations of peptides may therefore not truly reflect the local effects of these peptides<sup>44</sup>.

Furthermore, within the small intestine nutrients also have a direct, non-peptide-mediated effect on neural afferents that contributes to satiety<sup>45</sup>. These signals, combined with signals from the stomach and gut peptide concentrations are integrated in the satiety centres in the brain, which ultimately leads to the perception of satiety<sup>46,47</sup>. In Chapter 7, we observed that inhibition of gastric emptying was much larger after ileal compared to duodenal fat infusion. We therefore hypothesise that

the significant effects on satiety found in the studies in this thesis may at least partly be explained by differences in gastric emptying rate, and therefore in gastric distension.

## Future perspectives

In this thesis, we have examined which factors are able to enhance the effects of fat-induced ileal brake activation on satiety and food intake. We have shown that the effects of ileal fat infusion on satiety, food intake and gastrointestinal transit are significantly larger than those of oral fat ingestion or infusion of fat in other small intestinal segments. The type of fat (fatty acid saturation) and emulsion droplet size can significantly affect these results. Furthermore, the timing of exposure of the ileum to fat affects the potency of ileal brake-mediated satiety.

However, questions still remain with regard to the mechanism behind ileal brake-mediated satiety and the applicability of ileal brake activation in obese subjects. Another interesting field of study is the potential use of increased ileal brake activation in type 2 diabetes.

As demonstrated in previous studies, ileal perfusion of protein hydrolysate and carbohydrates also leads to activation of the ileal brake<sup>16,48</sup>. However, the effects of ileal infusion of proteins and carbohydrates on satiety have never been tested in humans. As some authors suggest that protein is the macronutrients with the highest satiating potency, investigating the effects of especially protein on ileal brake-mediated satiety may be worthwhile.

Another potentially interesting research project would address the observation that, in obese subjects, secretion of both GLP-1 and PYY is reduced compared to healthy controls. This finding is not consistent since other investigators failed to demonstrate any difference between control and obese groups. It is suggested that the presence or absence of reduced insulin sensitivity in obese subjects may play a role in this inconsistency. Therefore, patient (sub)groups should be well defined and phenotyped. Similarly, as both GLP-1 and PYY may play a role in ileal brake-mediated satiety, an eventual reduction in secretion of these peptides may affect the efficacy of ileal brake activation in obese and overweight subjects. Performing a proof-of-principle study in obese subjects in which the effects of ileal brake activation on eating behaviour is tested, is therefore necessary.

The potential of ileal brake activation as a target in the prevention and treatment of obesity and related disorders has been most convincingly demonstrated in animal

studies employing ileal transposition surgery<sup>27</sup>. In this procedure, a small segment of distal ileum is resected with preservation of innervation and vasculature. This segment is transpositioned more proximal with anastomoses between duodenum and proximal jejunum. Strader et al. demonstrated that ileal transposition not only reduced food intake, but also improved glucose homeostasis<sup>27</sup> and similar effects have been observed after other bariatric surgical procedures. A potential mechanism and explanation for both these effects is an increase in GLP-1 secretion. GLP-1 is known to reduce food intake and increase satiety in humans, and is assumed to be an important mediator of ileal brake activation. Furthermore, GLP-1 is an incretin that contributes to glucose homeostasis. However, other mechanisms are also being suggested by other authors<sup>49,50</sup>.

A further interesting study object would therefore be to study the effects of ileal brake activation on postprandial glucose concentrations in subjects with reduced insulin sensitivity and in obese subjects. Our intubation model would allow testing different hypotheses (such as increased GLP-1 secretion or duodeno-jejunal exclusion) regarding this rapid improvement in glucose homeostasis.

Apart from these intubation studies, an ex-vivo model may assist in identifying differences between lean subjects, obese subjects and subjects with reduced insulin sensitivity. Furthermore, it may also help in revealing the mechanisms behind these differences.

Ussing chambers, in which a biopsied part of small intestinal mucosa is exposed to nutrients, allow for direct measurement of gut peptides secreted by the mucosa. Furthermore, examination of the tissue after exposure to nutrients enables assessment of processes in these tissues. Exposing the ileal mucosa of lean subjects, obese subjects and subjects with reduced insulin sensitivity will demonstrate whether mucosal factors play a role in the differences in peptide secretion, and examination of mucosal tissue before and after exposure to nutrients may help identify the mechanisms behind these differences.

In conclusion, in this thesis we have shown the potential of increased ileal brake activation as a food target to reduce hunger and food intake. However, not all questions on the mechanism have been resolved. Recent studies have demonstrated the impressive results of ileal interposition surgery on food intake, body weight and glucose homeostasis. These results encourage further studies on the mechanism behind these effects, in order to be able to provide a food-based strategy that can mimic these results.

The use of an intubation model, combined with ex-vivo techniques, can make a valuable contribution to elucidating this mechanism.

## References

1. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4382-4389.
2. Lieveerse RJ, Jansen JB, van de ZA, Samson L, Masclee AA, Lamers CB. Effects of a physiological dose of cholecystokinin on food intake and postprandial satiation in man. *Regul Pept* 1993;43:83-89.
3. Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut* 1995;36:176-179.
4. Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1149-R1154.
5. Lieveerse RJ, Masclee AA, Jansen JB, Rovati LC, Lamers CB. Satiety effects of the type A CCK receptor antagonist loxiglumide in lean and obese women. *Biol Psychiatry* 1995;37:331-335.
6. Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Rovati LC, Lamers CB. Effect of a low dose of intraduodenal fat on satiety in humans: studies using the type A cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide. *Gut* 1994;35:501-505.
7. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
8. Borovicka J, Schwizer W, Guttman G, Hartmann D, Kosinski M, Wastiel C, Bischof-Delaloye A, Fried M. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor. *Gut* 2000;46:774-781.
9. Powley TL, Phillips RJ. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol Behav* 2004;82:69-74.
10. Geliebter A. Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 1988;44:665-668.
11. Van Citters GW, Lin HC. The ileal brake: a fifteen-year progress report. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:404-409.
12. Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 1997;272:G632-G637.
13. Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G, Sjoval J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest* 1957;36:1521-1536.
14. Layer P, Schlesinger T, Groger G, Goebell H. Modulation of human periodic interdigestive gastrointestinal motor and pancreatic function by the ileum. *Pancreas* 1993;8:426-432.
15. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 1984;25:365-374.
16. Read NW, McFarlane A, Kinsman RI, Bates TE, Blackhall NW, Farrar GB, Hall JC, Moss G, Morris AP, O'Neill B, et al. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. *Gastroenterology* 1984;86:274-280.
17. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, Tosetti C, Poggioli G, Morselli Labate AM, Monetti N, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 1993;105:733-739.
18. Schirra J, Goke B. The physiological role of GLP-1 in human: incretin, ileal brake or more? *Regul Pept* 2005;128:109-115.
19. Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: Neuropeptidergic control of intestinal transit. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:367-373.
20. Koopmans HS. The role of the ileum in the control of food intake and intestinal adaptation. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:650-655.
21. Glick Z, Modan M. Behavioral compensatory responses to continuous duodenal and upper ileal glucose infusion in rats. *Physiol Behav* 1977;19:703-705.

22. Glick Z. Intestinal satiety with and without upper intestinal factors. *Am J Physiol* 1979;236:R142-R146.
23. Meyer JH, Hlinka M, Tabrizi Y, DiMaso N, Raybould HE. Chemical specificities and intestinal distributions of nutrient-driven satiety. *Am J Physiol* 1998;275:R1293-R1307.
24. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005;15:1258-1264.
25. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E447-E453.
26. Strader AD. Ileal transposition provides insight into the effectiveness of gastric bypass surgery. *Physiol Behav* 2006;88:277-282.
27. Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal Interposition Improves Glucose Tolerance in Low Dose Streptozotocin-treated Diabetic and Euglycemic Rats. *Obes Surg* 2009;19:96-104.
28. Welch I, Saunders K, Read NW. Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology* 1985;89:1293-1297.
29. Goebell H, Klotz U, Nehlsen B, Layer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid. *Gut* 1993;34:669-675.
30. Keller J, Holst JJ, Layer P. Inhibition of human pancreatic and biliary output but not intestinal motility by physiological intraileal lipid loads. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G704-G709.
31. Armand M, Pasquier B, André M, Borel P, Senft M, Peyrot J, Salducci J, Portugal H, Jaussan V, Lairon D. Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1096-1106.
32. French SJ, Conlon CA, Mutuma ST, Arnold M, Read NW, Meijer G, Francis J. The effects of intestinal infusion of long-chain fatty acids on food intake in humans. *Gastroenterology* 2000;119:943-948.
33. Meyer JH, Tabrizi Y, DiMaso N, Hlinka M, Raybould HE. Length of intestinal contact on nutrient-driven satiety. *Am J Physiol* 1998;275:R1308-R1319.
34. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 1990;259:G1031-G1036.
35. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by glucose depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 1989;256:G404-G411.
36. Spiller RC, Trotman IF, Adrian TE, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. Further characterisation of the 'ileal brake' reflex in man--effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein, and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon, and peptide YY. *Gut* 1988;29:1042-1051.
37. Lin HC, Zhao XT, Wang L. Intestinal transit is more potently inhibited by fat in the distal (ileal brake) than in the proximal (jejunal brake) gut. *Dig Dis Sci* 1997;42:19-25.
38. Sjolund K, Sanden G, Hakanson R, Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology* 1983;85:1120-1130.
39. Capella C., Solcia E., Frigerio B., Buffa R. Endocrine cells of the human intestine. An ultrastructural study. In: Fujita T, editor. *Endocrine gut and pancreas*. Amsterdam: Elsevier Biomedical; 1976:43-59.
40. Lin HC, Chey WY. Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regul Pept* 2003;114:131-135.
41. Konturek SJ, Tasler J, Bilski J, de Jong AJ, Jansen JB, Lamers CB. Physiological role and localization of cholecystokinin release in dogs. *Am J Physiol* 1986;250:G391-G397.
42. Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, Niijima A, Furuya M, Inomata N, Osuye K, Nakazato M. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005;146:2369-2375.
43. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005;1044:127-131.
44. Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. Review article: The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:241-50.

45. Savastano DM, Hayes MR, Covasa M. Serotonin-type 3 receptors mediate intestinal lipid-induced satiation and Fos-like immunoreactivity in the dorsal hindbrain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1063-R1070.
46. Walls EK, Phillips RJ, Wang FB, Holst MC, Powley TL. Suppression of meal size by intestinal nutrients is eliminated by celiac vagal deafferentation. *Am J Physiol* 1995;269:R1410-R1419.
47. Randich A, Chandler PC, Mebane HC, Turnbach ME, Meller ST, Kelm GR, Cox JE. Jejunal administration of linoleic acid increases activity of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R166-R173.
48. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995;40:1074-1082.
49. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, Pillot B, Fauveau V, Aubert R, Viollet B, Foretz M, Leclerc J, Duchamp A, Zitoun C, Thorens B, Magnan C, Mithieux G, Andreelli F. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008;8:201-211.
50. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:497-507.



## **Samenvatting en discussie**





## Achtergrond

Wereldwijd is sprake van een toename van het aantal personen met overgewicht en obesitas. Dit heeft geleid tot de een toename van onderzoek naar het ontwikkelen van voedsel van verschillende strategieën die behulpzaam zouden kunnen zijn bij 'gewichtmanagement' en gewichtsverlies. De meest gebruikte behandeling voor overgewicht en obesitas is het volgen van een dieet. Echter, door persisterende hongergevoelens is de therapietrouw vaak gering, wat het resultaat niet ten goede komt. Voedselproducten die meer effect hebben op verzadiging en maaltijdinname dan je op grond van de calorische waarde zou verwachten, zouden een belangrijke rol kunnen spelen bij het verbeteren van de therapietrouw.

Het maag-darmstelsel is de bron van een groot aantal signalen die invloed hebben op hongergevoelens, verzadiging en eetgedrag. Zo leidt intraveneuze toediening van darmpeptiden zoals CCK en GLP-1 tot een vermindering van hongergevoelens en maaltijdinname<sup>1-3</sup>. Omgekeerd neemt de maaltijdinname toe als er een antagonist van deze stoffen wordt toegediend. Dit suggereert dat voornoemde peptiden een rol spelen in de fysiologische regulatie van honger en eetgedrag<sup>4-6</sup>. Daarnaast is aangetoond dat langdurige toediening van een GLP-1 receptor agonist leidt tot gewichtsafname bij obese patiënten<sup>7</sup>. Dit bevestigt de potentiële rol van het maag-darmstelsel in strategieën gericht op gewichtmanagement en gewichtsverlies.

Voordat macronutriënten (vet, eiwit en koolhydraten) honger, maaltijdinname maar ook maag-darm-motoriek kunnen beïnvloeden, dient de dunne darm de aanwezigheid van deze voedingsstoffen waar te nemen. Bij vetten is aangetoond dat de afbraak van vetten tot vetzuren een essentiële stap is in dit proces<sup>8</sup>. De aanwezigheid van vetzuren in het lumen van het maag-darmstelsel wordt waargenomen door receptoren die aanwezig zijn in de intestinale mucosa. Activering van deze receptoren leidt tot een intracellulaire signaleringscascade, die uiteindelijk leidt tot ofwel de afgifte van een darmpeptide, ofwel tot activering van een afferent van de N. Vagus.

De dunne darm bestaat uit meerdere segmenten. Studies in zowel mensen als dieren hebben aangetoond dat er verschillen bestaan tussen deze segmenten voor wat betreft de mate waarin ze verzadiging en eetgedrag kunnen beïnvloeden. Blootstelling van het ileum, het meest distale deel van de dunne darm, aan voedingsstoffen lijkt het grootste effect op verzadiging en maaltijdinname te hebben. Dit gebeurt door activering van een mechanisme dat de *ileal brake* wordt genoemd.

In de studies beschreven in dit proefschrift hebben we nader onderzoek gedaan naar de mogelijke rol van de ileal brake voor de ontwikkeling van voedingsmiddelen die kunnen worden ingezet in de strijd tegen obesitas en overgewicht. Daarvoor hebben we gebruik gemaakt van een humaan model, waarin bij gezonde vrijwilligers een naso-ileale katheter werd geplaatst. De katheter stelde ons in staat om voedingsstoffen gericht toe te dienen in specifieke segmenten van de dunne darm.

## Verzadigingssignalen uit het maag-darmstelsel

In Hoofdstuk 2 en 3 beschrijven we de gastrointestinale mechanismen en peptiden die een rol spelen bij de regulering van verzadiging en maaltijdinname. In Hoofdstuk 2 beschrijven we dat verzadiging en hongergevoelens beïnvloed worden door signalen uit de maag en uit de dunne darm. Verzadigingssignalen uit de maag worden afgegeven als reactie op uitzetting, ofwel distensie, van de maag<sup>9,10</sup>. Zo is aangetoond dat het vertragen van de lediging van de maag, wat ertoe leidt dat de maag langer uitgezet blijft, leidt tot een toename van verzadiging en een vermindering van maaltijdinname. Verzadigingssignalen uit de dunne darm worden afgegeven nadat voedingsstoffen worden waargenomen in de dunne darm<sup>9</sup>. Anders dan in de dunne darm, waar sprake is van een chemische stimulus, is in de maag sprake van een mechanische stimulus. Het opmerken van voedingsstoffen door receptoren in de mucosa van de dunne darm leidt tot activering van een neurale of humoraal signaal. Deze signalen, samen met die uit de maag, worden gecombineerd in de verzadigingscentra in het brein, waar dit uiteindelijk resulteert in de perceptie van honger en verzadiging.

In Hoofdstuk 3 hebben we ons gericht op de effecten van de *ileal brake* op verzadiging en maaltijdinname. De term '*ileal brake*' werd in eerste instantie gedefinieerd als een "distaal naar proximale feedback signaal dat de passage van een maaltijd door het maagdarmstelsel reguleert, zodat afbraak en opname van voedingsstoffen geoptimaliseerd wordt"<sup>11</sup>. Studies hebben laten zien dat de *ileal brake* een belangrijke rol speelt in de fysiologische regulering van de functie van het maag-darmstelsel. Inname van een maaltijd van normale omvang leidt ertoe dat voedingsstoffen het ileum bereiken<sup>12,13</sup>. Bij het bereiken van het ileum wordt het patroon van de maagdarm-peristaltiek omgezet van een post-prandiaal patroon in een nuchter patroon<sup>12,14</sup>.

Het is niet zeker welke peptiden of neurale mechanismen verantwoordelijk zijn voor activering van de *ileal brake* na blootstelling van het ileum aan voedingsstoffen. Aanvankelijk werd gedacht aan enteroglucagon en neurotensine<sup>15,16</sup>. Recente studies

richten zich evenwel op PYY<sup>17</sup> en GLP-1<sup>18</sup>. Echter, het is goed mogelijk dat een direct neurale of neuro-endocriene signaal een belangrijke rol speelt<sup>19</sup>. De meeste gegevens over de effecten van *ileal brake*-activatie op verzadiging en maaltijdinname zijn verkregen door dierexperimenten. Deze studies laten zien dat infusie van voedingsstoffen in het ileum leidt tot een vermindering van de maaltijdinname<sup>20-22</sup>. Tevens hebben deze studies aangetoond dat deze vermindering groter is na infusie van vetten in het ileum dan na infusie van vetten in het duodenum<sup>23</sup>. Chirurgische modellen, waarin een deel van het ileum werd weggenomen en verplaatst naar het duodenum laten inderdaad zien dat deze dieren minder gaan eten en gewicht gaan verliezen<sup>24-26</sup>. Tevens wordt gezien dat dit effect ook in de loop van de tijd blijft bestaan. Verder hebben deze studies laten zien dat de glucose homeostase substantieel verbetert, waarschijnlijk door toename van secretie van *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)<sup>25,27</sup>. Op basis van deze onderzoeksresultaten concludeerden wij dat activering van de *ileal brake* een aantrekkelijk doelwit is voor het creëren van strategieën voor gewichtsmanagement en het bereiken van gewichtsverlies.

## Ileal brake en verzadiging

Er bestaan weinig gegevens over de effecten van ileal brake-activering op verzadiging bij mensen. In 1985 waren Welch et al. de eersten die aantoonde dat infusie van 40 mg vet in het ileum de maaltijdinname verminderde<sup>28</sup>. Toediening van deze substantiële hoeveelheid vet had geen effect op verzadiging. Ons eerste doel was dan ook het verrichten van een '*proof-of-principle*'-studie, om na te gaan of infusie van een kleine hoeveelheid vet in het ileum invloed zou hebben op verzadigingsscores. Tevens wilden we nagaan of de effecten van vet op verzadiging dosisafhankelijk zijn.

In de studie beschreven in Hoofdstuk 4 hebben we het effect op verzadiging van orale inname van 3 gram vet vergeleken met infusie van 3 gram en van 10 gram vet in het ileum. De infusies werden gepland in de periode waarin de fysiologische blootstelling van het ileum aan componenten van een maaltijd maximaal is<sup>29</sup>. Na infusie van 3 gram vet in het ileum nam de verzadiging significant toe, maar een dosis-afhankelijk effect werd niet gezien. Dit, terwijl op maaglediging wel een dosisafhankelijk effect is aangetoond bij vetinfusie in het ileum<sup>17</sup>.

Wetende dat een kleine hoeveelheid vet in het ileum inderdaad effect heeft op verzadiging, zijn we nagegaan of ook de fysisch-chemische eigenschappen van een vetemulsie hierbij een rol spelen. Zo is bijvoorbeeld bekend dat, na infusie in de maag, een kleinere druppelgrootte van een vetemulsie leidt tot een versnelling van de vetafbraak. Dit leidt op zijn beurt weer tot een vertraging van de maaglediging<sup>31</sup>.

Omdat de gedachte is dat het beïnvloeden van de maaglediging via dezelfde route verloopt als de beïnvloeding van hongergevoelens, suggereert dit dat druppelgrootte ook van invloed kan zijn als gekeken wordt naar de effecten van een vetemulsie op hongergevoelens en maaltijdinname.

In de studie beschreven in Hoofdstuk 5 infundeerden we 6 gram vet in het duodenum of in het ileum. We gebruikten twee verschillende emulsies: In de ene bestond de vetemulsie uit kleine druppels (gemiddeld 0.88 micrometer), in de andere uit grote druppels (gemiddeld 15.5 micrometer). In het duodenum bleek het effect van de kleinere druppels op verzadiging sterker dan van de grote druppels. Na infusie in het ileum nam de vetzuur-*sensing*, gemeten met een verhoging van plasmaspiegels van darmpeptiden, weliswaar toe, maar dit leidde niet tot een toename van verzadiging.

Na infusie van vet in het duodenum beïnvloedt de mate van verzadiging van triacylglycerolen (TAG) de grootte van het effect op de maaltijdinname<sup>32</sup>. Of vetzuurverzadiging ook een rol speelt bij ileal brake-gemedieerde verzadigingseffecten was echter onbekend. Uit onze studie (beschreven in Hoofdstuk 6) bleek dat, vergeleken met de controlegroep, triacylglycerolen met overwegend onverzadigde vetzuren hongergevoelens verminderden, terwijl triacylglycerolen met overwegend verzadigde vetzuren dit effect niet hadden. Geen van deze interventies had effect op maaltijdinname.

Zoals aangetoond in Hoofdstukken 2 en 3 lijkt er een verschil te bestaan tussen de proximale en distale dunne darm voor wat betreft de mate waarin ze de maaltijdinname kunnen beïnvloeden. Het probleem is dat deze data voornamelijk afkomstig zijn van dierexperimenteel onderzoek. In Hoofdstuk 7 beschrijven we een humane studie waarin we de effecten van vet in het duodenum en in het ileum op hongergevoelens en maaltijdinname vergelijken. Tevens is geanalyseerd of het tijdstip van de vetinfusie ten opzichte van de maaltijd een rol speelt. Vergeleken met vet in het duodenum leidde vetinfusie in het ileum tot een significante vermindering van hongergevoelens. Daarbij bleek dat de effecten van vetinfusie in het ileum groter waren in de vroege dan in de late postprandiale fase. Geen van de interventies had een significant effect op de maaltijdinname.

Dierexperimenteel werk heeft aangetoond dat de effecten van een vetinfusie in de dunne darm op maaltijdinname<sup>23,33</sup> en op maagdarmpassage<sup>34,35</sup> vergroot kan worden als het dunne darmoppervlak dat blootgesteld wordt aan vet vergroot wordt. In de studie beschreven in Hoofdstuk 8 onderzochten we of een vergroting van het aan vet blootgestelde dunne darmoppervlak zou leiden tot een vergroting van het effect op verzadiging. Daarnaast werd bekeken hoe dit zich verhoudt tot het effect van

vetinfusie in het ileum. Twee van de interventies leidden tot een vergroot blootgesteld dunne darm-oppervlak: in de ene interventie werden de drie dunne darmsegmenten simultaan blootgesteld aan vet, in de andere werden deze dunne darmsegmenten sequentieel blootgesteld aan vet.

Nadat we in hoofdstuk 7 geleerd hadden dat de effecten van een vetinfusie op de maaltijdinname groter zijn in de vroege postprandiale fase, werden alle infusies vroeg in de testdag gepland. Vergeleken met het controle-experiment leidde zowel de ileum-infusie als de simultane infusie tot een toename van verzadiging. Echter, alleen de ileum-infusie resulteerde in een significante vermindering van de maaltijdinname. Deze afname bedroeg 15%.

## Maag-darmpassage

De *ileal brake* werd initieel beschreven als het remmende effect van vetinfusie in het ileum op de dunne darmmotoriek en de dunne darm passagetijd<sup>15,36</sup>. In de studies beschreven in dit proefschrift hebben we de maaglediging gemeten door middel van stabiele isotopen met de halfledigingstijd als relevante parameter. Daarnaast hebben we de dunne darm passagetijd gemeten met behulp van de lactulose H2 ademtest. Een samenvatting van deze resultaten wordt gegeven in Tabel 11.1.

Tabel 11.1 Maagdarm passage.

experiment		Maaglediging	Dunne darmpassage
druppelgrootte	duodenum	klein vs. groot ↓	geen effect
	ileum	n.v.t.	geen effect
locatie van infusie		ileum ↓ vs. duodenum	ileum ↓ vs. duodenum
Timing van infusie		n.v.t.	geen effect
vetverdeling (oppervlakte)		n.v.t.	n.v.t.

n.v.t.: niet van toepassing; deze parameter is niet getest; ↓ duidt een extra remming van maaglediging of dunne darmpassage aan.

In Hoofdstuk 5 laten we zien dat, na infusie in het duodenum, een kleinere druppelgrootte leidt tot een significant langere maag halfledigingstijd vergeleken met grotere druppels. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het versneld verlopen van de vetafbraak doordat een groter emulsieoppervlak beschikbaar is voor hydrolyse. In Hoofdstuk 7 tonen we aan dat de effecten van vetinfusie in het ileum op maaglediging en dunne darmpassage beduidend groter zijn dan die van vetinfusie in het duodenum. Dit bevestigt de resultaten van dierstudies van Lin et al.<sup>37</sup>.

# Secretie van darmpeptiden

In de in dit proefschrift beschreven studies hebben we bestudeerd hoe de secretie van darmpeptiden verloopt na infusie van verschillende typen vet in verschillende delen van de dunne darm. Onze bevindingen zijn samengevat in Tabel 11.2.

Table 11.2 Secretie van darmpeptiden.

Experiment		CCK	PYY	GLP-1
Dosis afhankelijk		ja	no	
Druppelgrootte	duodenum	geen effect	geen effect	n.v.t.
	ileum	klein vs groot ↑↑	klein vs groot ↑↑	n.v.t.
Locatie van infusie		duodenum ↑↑,	duodenum ↑,	n.v.t.
		ileum ↑	ileum ↑↑	
Timing van de infusie		geen effect	geen effect	n.v.t.
Vet verdeling (oppervlak)		geen effect vs. controle	geen effect vs. controle	geen effect vs. controle

n.v.t.: niet van toepassing; deze parameter is niet getest; ↑ staat voor toegenomen secretie van het genoemde peptide.

CCK wordt beschouwd als een darmpeptide dat voornamelijk wordt afgegeven door de proximale dunne darm. Echter, in onze studies zagen we regelmatig een toename van CCK secretie na infusie van vet in het ileum. Zoals aangetoond in Hoofdstuk 4 was de toename in secretie zelfs dosisafhankelijk en correleerde zij significant met de effecten op verzadiging na vetinfusie in het ileum. Dit suggereert dat CCK mogelijk een rol speelt bij ileal brake-gemedieerde verzadiging. Hoewel de aanwezigheid van CCK-secernerende cellen in het (terminale) ileum is aangetoond<sup>38,39</sup> is secretie van CCK na vetinfusie in het ileum alleen geobserveerd in dierstudies<sup>40</sup>. In een soortgelijke studie leidde het doornemen van de intrinsieke zenuwvezels in de dunne darm ertoe dat de afgifte van CCK verdween<sup>41</sup>. Dit suggereert dat een neurale verbinding tussen de proximale en distale dunne darm een rol zou kunnen spelen bij de secretie van CCK .

PYY is een darmpeptide dat wordt uitgescheiden door enteroendocriene L-cellen, die zich met name in het distale deel van de darm bevinden. Echter, secretie van PYY wordt ook aangetoond na orale inname of duodenale toediening van vet. In de studies in dit proefschrift zien we een toename van PYY-secretie na vetinfusie in de dunne darm. De secretie van PYY is iets groter na infusie van vet in het ileum dan na infusie van vet in het duodenum. Tevens neemt bij infusie van vet in het ileum de secretie van PYY toe wanneer de druppelgrootte van de emulsie verkleind wordt. Een correlatie tussen plasma PYY concentraties en verzadiging of maaltijdinname werd niet gevonden.

Tenslotte kan geconcludeerd worden dat de relatie tussen secretie van darmpeptiden aan de ene kant en verzadiging aan de andere kant niet consistent is. In Hoofdstuk 4 is een significante correlatie tussen CCK en verzadiging gevonden, terwijl in Hoofdstuk 5 een significante stijging van CCK en PYY concentraties niet leidt tot een significant effect op verzadiging. In Hoofdstuk 8 zien we weliswaar significante effecten op verzadiging, maar dit gaat niet gepaard met verschillen in peptidesecretie.

In de darm bestaan verschillende mechanismen die kunnen leiden tot beïnvloeding van verzadiging en maaltijdinname<sup>42,43</sup>. Van deze mechanismen zijn plasmaconcentraties van darmpeptiden de enigen die rechtstreeks te meten zijn in mensen. Eerdere studies hebben laten zien dat darmpeptiden ook een lokaal (paracrien of neurocrien) effect kunnen hebben. De plasmaconcentraties van deze peptiden zijn derhalve mogelijk geen adequate weerspiegeling van de lokale effecten van deze peptiden<sup>44</sup>. Daarnaast hebben voedingsstoffen in de dunne darm ook een direct, niet peptide afhankelijk effect op neurale afferenten die een bijdrage kunnen leveren aan verzadiging<sup>45</sup>. Deze signalen, gecombineerd met signalen uit de maag en met lokale of plasmaconcentraties van darmpeptiden, worden in de verzadigingscentra in het brein gecombineerd en geïntegreerd, en dit leidt uiteindelijk tot de perceptie van verzadiging. Onze hypothese is dan ook dat de significante verschillen die gevonden zijn in de studies in dit proefschrift in ieder geval gedeeltelijk verklaard kunnen worden door verschillen in maaglediging en daarmee in maagdistensie.

## Conclusie

In dit proefschrift hebben we onderzocht welke factoren van belang zijn om het effect van de vet-afhankelijke activering van de *ileal brake* op verzadiging en maaltijdinname te vergroten. We hebben aangetoond dat vetzuurverzadiging een belangrijke rol kan spelen, net als de gemiddelde druppelgrootte van een vetemulsie. Daarnaast is aangetoond dat het tijdstip van de infusie ten opzichte van de maaltijd een belangrijke rol speelt. Bovengenoemde onderzoeksresultaten laten zien dat de *ileal brake* een interessant doelwit is voor het ontwikkelen van voedingsmiddelen die een rol kunnen spelen in de strijd tegen obesitas en overgewicht.



## Referenties

1. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4382-4389.
2. Lieveerse RJ, Jansen JB, van de ZA, Samson L, Masclee AA, Lamers CB. Effects of a physiological dose of cholecystokinin on food intake and postprandial satiation in man. *Regul Pept* 1993;43:83-89.
3. Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut* 1995;36:176-179.
4. Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1149-R1154.
5. Lieveerse RJ, Masclee AA, Jansen JB, Rovati LC, Lamers CB. Satiety effects of the type A CCK receptor antagonist loxiglumide in lean and obese women. *Biol Psychiatry* 1995;37:331-335.
6. Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Rovati LC, Lamers CB. Effect of a low dose of intraduodenal fat on satiety in humans: studies using the type A cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide. *Gut* 1994;35:501-505.
7. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
8. Borovicka J, Schwizer W, Guttman G, Hartmann D, Kosinski M, Wastiel C, Bischof-Delaloye A, Fried M. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor. *Gut* 2000;46:774-781.
9. Powley TL, Phillips RJ. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol Behav* 2004;82:69-74.
10. Geliebter A. Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiol Behav* 1988;44:665-668.
11. Van Citters GW, Lin HC. The ileal brake: a fifteen-year progress report. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:404-409.
12. Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 1997;272:G632-G637.
13. Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G, Sjoval J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest* 1957;36:1521-1536.
14. Layer P, Schlesinger T, Groger G, Goebell H. Modulation of human periodic interdigestive gastrointestinal motor and pancreatic function by the ileum. *Pancreas* 1993;8:426-432.
15. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 1984;25:365-374.
16. Read NW, McFarlane A, Kinsman RI, Bates TE, Blackhall NW, Farrar GB, Hall JC, Moss G, Morris AP, O'Neill B, et al. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. *Gastroenterology* 1984;86:274-280.
17. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, Tosetti C, Poggioli G, Morselli Labate AM, Monetti N, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 1993;105:733-739.
18. Schirra J, Goke B. The physiological role of GLP-1 in human: incretin, ileal brake or more? *Regul Pept* 2005;128:109-115.
19. Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: Neuropeptidergic control of intestinal transit. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:367-373.
20. Koopmans HS. The role of the ileum in the control of food intake and intestinal adaptation. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:650-655.
21. Glick Z, Modan M. Behavioral compensatory responses to continuous duodenal and upper ileal glucose infusion in rats. *Physiol Behav* 1977;19:703-705.

22. Glick Z. Intestinal satiety with and without upper intestinal factors. *Am J Physiol* 1979;236:R142-R146.
23. Meyer JH, Hlinka M, Tabrizi Y, DiMaso N, Raybould HE. Chemical specificities and intestinal distributions of nutrient-driven satiety. *Am J Physiol* 1998;275:R1293-R1307.
24. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005;15:1258-1264.
25. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E447-E453.
26. Strader AD. Ileal transposition provides insight into the effectiveness of gastric bypass surgery. *Physiol Behav* 2006;88:277-282.
27. Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal Interposition Improves Glucose Tolerance in Low Dose Streptozotocin-treated Diabetic and Euglycemic Rats. *Obes Surg* 2009;19:96-104.
28. Welch I, Saunders K, Read NW. Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology* 1985;89:1293-1297.
29. Goebell H, Klotz U, Nehlsen B, Layer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid. *Gut* 1993;34:669-675.
30. Pilichiewicz AN, Papadopoulos P, Brennan IM, Little TJ, Meyer JH, Wishart JM, Otto B, Horowitz M, Feinle-Bisset F. Load-dependent effects of duodenal lipid on antropyloroduodenal motility, plasma CCK and PYY, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Oct 17.
31. Armand M, Pasquier B, André M, Borel P, Senft M, Peyrot J, Salducci J, Portugal H, Jaussan V, Lairon D. Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1096-1106.
32. French SJ, Conlon CA, Mutuma ST, Arnold M, Read NW, Meijer G, Francis J. The effects of intestinal infusion of long-chain fatty acids on food intake in humans. *Gastroenterology* 2000;119:943-948.
33. Meyer JH, Tabrizi Y, DiMaso N, Hlinka M, Raybould HE. Length of intestinal contact on nutrient-driven satiety. *Am J Physiol* 1998;275:R1308-R1319.
34. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 1990;259:G1031-G1036.
35. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by glucose depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 1989;256:G404-G411.
36. Spiller RC, Trotman IF, Adrian TE, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. Further characterisation of the 'ileal brake' reflex in man--effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein, and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon, and peptide YY. *Gut* 1988;29:1042-1051.
37. Lin HC, Zhao XT, Wang L. Intestinal transit is more potently inhibited by fat in the distal (ileal brake) than in the proximal (jejunal brake) gut. *Dig Dis Sci* 1997;42:19-25.
38. Sjolund K, Sanden G, Hakanson R, Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology* 1983;85:1120-1130.
39. Capella C., Solcia E., Frigerio B., Buffa R. Endocrine cells of the human intestine. An ultrastructural study. In: Fujita T, editor. *Endocrine gut and pancreas*. Amsterdam: Elsevier Biomedical; 1976:43-59.
40. Lin HC, Chey WY. Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regul Pept* 2003;114:131-135.
41. Konturek SJ, Tasler J, Bilski J, de Jong AJ, Jansen JB, Lamers CB. Physiological role and localization of cholecystokinin release in dogs. *Am J Physiol* 1986;250:G391-G397.
42. Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, Nijima A, Furuya M, Inomata N, Osuye K, Nakazato M. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005;146:2369-2375.
43. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005;1044:127-131.

44. Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. Review article: The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:241-50.
45. Savastano DM, Hayes MR, Covasa M. Serotonin-type 3 receptors mediate intestinal lipid-induced satiation and Fos-like immunoreactivity in the dorsal hindbrain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1063-R1070.